

# Maligniteli Çocuklarda Piperasilin + Amikasin + Sefazolin ile Febril Nötropeni Tedavisi

Lebriz Sağlamer, İnci Yıldız, Lamia Ulukutlu, Fatma Kırıcı

**Özet:** Yaşları 4 ay ile 13 yıl arasında değişen maligniteli 35 hastada 45 febril nötropeni epizodu değerlendirilmiş, piperasilin 300 mg/kg/gün 4 dozda, amikasin 15 mg/kg/gün 2 dozda ve sefazolin 140 mg/kg/gün 4 dozda intravenöz uygulanmıştır. İlk üç gün içinde 24 epizodda tam (% 53), 7 epizodda parsiyel yanıt alınmış, ilk yedi gün içinde ise 36 epizodda (% 80) ateş ve infeksiyon bulgularının tamamen kaybolduğu görülmüştür. İki hasta antibiyotik tedavisinin ilk gününde kaybedilmiştir. Epizodların ancak % 68'inde infeksiyon klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilebilmiş, 8 hastada hemokültürle sepsis kanıtlanmıştır. İnfeksiyonlarda en sık *Klebsiella spp* ve *Escherichia coli* olmak üzere başlıca Gram-negatif çomakların sorumlu olduğu görülmüştür. Başarısız kalınan olguların çoğunluğunu kemoterapiye yanıtız veya nükste, uzayan ağır nötropenin eşlik ettiği hastalar oluşturmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Febril nötropeni, maligniteli çocuklar, antibiyotik tedavisi.

**Summary:** Treatment of febrile neutropenia with piperacillin + amikacin + cefazolin in children with malignancy. Fortyfive febrile neutropenic episodes in 35 children with malignancies were evaluated and treated with piperacillin 300 mg/kg/day in 4 doses, amikacin 15 mg/kg/day in 2 doses and cefazolin 140 mg/kg/day in 4 doses intravenously. A complete response in 24 episodes (53%) and a partial response in 7 episodes have been observed within the first 3 days. Fever and clinical findings have normalized in 36 episodes (80%) within 7 days. Two patients have been lost on the first day of antibiotic treatment. Infection could be microbiologically or clinically documented in 68% of the episodes, bacteremia has been proven in 8 patients with positive blood cultures. *Klebsiella spp.* and *Escherichia coli* being the most frequent ones, 66% of the bacteria were Gram-negative rods. Most of the patients with poor response were cases of refractory or relapsed acute leukemia with prolonged severe neutropenia.

**Key Words:** Febrile neutropenia, childhood malignancy, antibiotic treatment.

## Giriş

Başta lösemiler olmak üzere çocukluk çağı malign hastalıklarının tedavisinde yoğun kombine kemoterapi protokollerinin kullanımı ile büyük ilerleme kaydedilmiştir. Hastalığın ve sitostatiklerin immünosüpresif etkilerine ek olarak, ortaya çıkan myelosüpresyonun derinlik ve süresi bir taraftan kemoterapiyi sınırlarken, bir taraftan da morbidite ve mortaliteyi belirlemektedir. Halen infeksiyonlar bu hastalarda başta gelen ölümlü nedenlerindedir (1-3). Febril nötropeni çocuk veya erişkinde infeksiyon riski açısından en önemli faktör mutlak nötrofil sayısı olup,  $500/\text{mm}^3$  altında infeksiyon insidansı artmakta ve  $100/\text{mm}^3$  altında bakteriyemi en sık görülmektedir (4-6). Tedavi edilmeyen infeksiyonlarda mortalitenin yüksekliği nedeni ile nötropenili hastalarda ateş aksi ispatlanana kadar infeksiyona bağlı kabul edilmeli ve gerekli tetkiklerden sonra derhal geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedaviye başlanmalıdır. Nitekim bir çalışmada uygun antibiyotik almayan *Pseudomonas* bakteriyemili hastaların 24 saat içinde % 57'sinin, 48 saat içinde % 70'ten fazlasının öldüğü, anti-*Pseudomonas* tedavi alanlarda ise, antibiyotiklerin 24-48 saat geciktirilmesinin şifa oranını % 74'ten % 46'ya düşürdüğü gösterilmiştir (7). Her merkezin bakteri spektrumu ve antibiyotik kombinasyonlarına aldığı yanıt farklı olmakta ve zamanla da değişebilmektedir (3,8). Bu çalışmada kliniğimizde febril nötropenik çocuklarda bakteriyel infeksiyon etkenlerinin ve piperasilin + amikasin + sefazolin tedavisine yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Temmuz 1989 - Aralık 1990 tarihinde yatırılarak kemoterapi uygulanan hastalardan febril nötropeni gelişen 26 akut lösemi (21 lenfoblastik, 5 nonlenfoblastik), 6

non-Hodgkin lenfoma ve 3 solid tümör olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalarda profilaktik olarak oral nistatin ve kotrimoksazol kullanılmıştır. Yaşları 4 ay ile 13 ay arasında değişen 22'si erkek 13'ü kız bu 35 hastada prospektif olarak 45 febril nötropeni epizodu değerlendirilmiştir. Mutlak nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$  olan hastalarda vücut sıcaklığının 24 saat içinde 3 kez  $38^\circ\text{C}$ 'nin üzerinde veya 1 kez  $38.5^\circ\text{C}$  üzerinde ölçülmesi febril nötropeni olarak kabul edilmiştir (5).

Tüm hastalarda dikkatli bir fizik muayene, kan ve idrar analizi yapılmış, bulgusu olanlarda akciğer grafisi çekilmiştir. Kan, boğaz ve idrar kültürleri yanı sıra saptanan diğer klinik infeksiyon odaklarından kültür örneği alınarak derhal antibiyotik tedavisine başlanmıştır. Empirik olarak piperasilin 300 mg/kg/gün 4 dozda, amikasin 15 mg/kg/gün 2 dozda ve sefazolin 140 mg/kg/gün 4 dozda intravenöz uygulanmıştır. Tedavi boyunca hastalar gereğine göre biyokimyasal parametrelerle izlenmiş ve kan ürünleri ile desteklenmiştir.

Ateş ve klinik bulgularda ilk 3 gün içinde en az parsiyel ve 7 gün içinde tam yanıt başarı olarak kabul edilmiştir. Bunun dışında kalan ve antimikrobik tedavinin değiştirilmesi veya antifungal vb. ajanlarla genişletilmesi gereken ya da tedavi sırasında hastanın öldüğü epizodlarda tedavi başarısız olarak değerlendirilmiştir. Tedaviye yanıt ile nötropenin ağırlığı ve süresi ile alta yatan hastalık arasında ilişki aranmıştır.

## Sonuçlar

Onuz beş hastada 45 febril nötropenik epizod izlenmiş ve bunların 29'unda (% 65) nötropenin ağır ( $<100/\text{mm}^3$ ), 8'inde nötrofil sayısının  $100-200/\text{mm}^3$  ve 8'inde  $>200/\text{mm}^3$  olduğu gözlenmiştir. Epizodların ancak 18'inde (% 40) infeksiyon mikrobiyolojik olarak tanımlanabilmiş, 8'inde (% 18) bakteriyemi saptanmıştır. Sekiz hastada aynı veya farklı bölgelerden alınan kültürlerde birden fazla bakteri üretilmiştir. Değişik bölgelerden alınan örneklerde izole edilen bakteriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Mikrobiyolojik olarak gösterilebilen infeksiyonlardan başta *Klebsiella spp.* ve *Escheri-*

Tablo 1. Değişik Bölgelerden İzole Edilen Bakteriler

Bölge	Sayı	Etken	Sayı
Boğaz	10	<i>Klebsiella</i> spp.	3
		<i>Escherichia coli</i>	2
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
		Diğer	3
Kan	8	<i>Klebsiella</i> spp.	3
		α-hemolitik streptokok	2
		Diğer	3
İdrar	5	<i>Klebsiella</i> spp.	2
		<i>E. coli</i>	2
		<i>Proteus</i> sp.	1
Balgam	3	<i>Salmonella typhimurium</i>	1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
		<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Perianal	3	<i>Proteus</i> spp.	2
		<i>S. aureus</i>	1

Tablo 3. Yanıt Alınmayan Febril Epizodlar

Kemoterapiye yanıtız AML	2
ALL relaps	2
Perianal apse	2
Akciğer apsesi	2
Tümör lizis sendromu	1
Malignite ateşi	1
<b>Toplam</b>	<b>9</b>

80) ateş ve infeksiyon bulguların tamamen kaybolduğu görülmüştür. İki hasta antibiyotik tedavisinin ilk gününde kaybedilmiştir. Başarı oranı ve ortalama ateş süresi nütropenin ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 2). Yanıt alınmayan febril epizodların irdelenmesi Tablo 3'te görülmektedir. Başarısız kalınan olguların çoğunluğunu kemoterapiye yanıtız veya nükste, uzayan nütropenin eşlik ettiği akut lösemili hastalar oluşturmuştur.

Tablo 2. Mutlak Nütrofil Sayısına Göre Tedavi Sonuçları

Nütrofil	<100/mm <sup>3</sup>	100-200/mm <sup>3</sup>	>200/mm <sup>3</sup>	Toplam
Epizod (n)	29	8	8	45
Ateş süresi (gün)	5	3.5	2.5	4
Başarı oranı (%)	72	88	100	80
Eksitus (n)	2	-	-	2
Kültür pozitifliği (%)	38	13	75	40
Multipl bakteri	4	1	3	8

*chia coli* olmak üzere daha çok Gram-negatif çomakların sorumlu olduğu görülmüştür (% 66). Gram-pozitif bakterilerden en sık *Staphylococcus aureus* üretilmiştir. Sadece klinik olarak gösterilebilen infeksiyonlar (% 18), pnömoni (5), gastroenterit (2) ve perianal apsedir (1). Bir olguda nedeni bilinmeyen ateşin tekrar kemoterapiye başlanması ile düşmesi üzerine maligniteye bağlı olduğu anlaşılmıştır.

Piperasilin, amikasin ve sefazolin kombinasyonu ile ilk üç gün içinde 24 epizodda tam (% 53), 7 epizodda parsiyel (%17) yanıt alınmış, ilk yedi gün içinde ise 36 epizodda (%

### İrdeleme

Maligniteli nütropenik hastalarda bir taraftan yeterli inflamatuvar yanıtın olmaması nedeni ile infeksiyonların beklenen belirtilerinin sıklıkla bulunmaması, diğer taraftan da uygun şekilde tedavi edilmeyen infeksiyonların morbidite ve mortalitesinin yüksekliği, ateşin önemle ele alınmasını gerektirmektedir (9,10). Nitelik febril nütropenide infeksiyon ancak % 40-60 oranında klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilebilmektedir (6,11). Çalışmamızda da bu oran % 60'ın altında kalmıştır. Bu nedenle febril nütropenik hastalarda derhal empirik antibiyotik tedavisine başlanması standard uygulama haline gelmiştir.

Bu çalışmada, merkezimizde etkeni gösterilebilen infeksiyonların çoğundan başta *Klebsiella* türleri olmak üzere Gram-negatif bakterilerin sorumlu olduğu görülmüştür. Ancak, etken mikroorganizmalar çeşitli merkezlerde ve zaman içinde farklılık göstermektedir (9,12). Ülkemizde de değişik merkezlerden bildirilen serilerde üretilen bakterilerin dağılımı önemli derecede farklıdır (13-19) (Tablo 4). Bu farklılık kateter kullanım oranı, profilaktik antibiyotik seçimi gibi çe-

Tablo 4. Ülkemizden Bildirilen Serilerde Üretilen Bakterilerin Dağılımı

Merkez	Epizod (n)	Kültür Pozitifliği (%)	Gram-negatif (%)	Gram-pozitif (%)
Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları, 1988 (13)	68	36.7	45.7	54.3
Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları, 1989 (14)	66	35	65	35
İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk, 1989 (15)	15	66.6	26.3	73.7
Dicle Üniversitesi Çocuk, 1991 (16)	26	53.8	64.3	35.7
GATA, Çocuk, 1991 (17)	37	29.7	72.7	27.3
Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları, 1991 (18)	40	20	0	100
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, 1991 (19)	37	62.2	50	50
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk (Bu çalışma)	45	40	66	34

şitli genel bakım ilkelerine ve hastane florasına bağlı olabilir. Bu serideki hiçbir hastada santral venöz kateter bulunmaması, Gram-pozitif mikroorganizmaların düşük oranda görülmesi ile uyumludur (20,21). Yine, kotrimoksazol profilaksisindeki hastalarda Gram-negatif bakterilerin daha sık infeksiyon etkeni olduğu bildirilmiştir (22,23).

Bu çalışmada merkezimizde piperasilin + amikasin + sefazolin ile febril nötropenik epizodların % 80'inde başarı sağlanmış, bu kombinasyonun empirik tedavide iyi bir seçenek olduğu görülmüştür. Ağır nötropenide başarı oranı daha düşüktür. Kaybedilen iki olgunun da (tedaviye dirençli ve nöks-

te akut lösemi) bu grupta olması, alta yatan hastalığın ve nötropeninin önemini vurgulamaktadır. Infeksiyon etkeni olarak saptanan bakteriler göz önüne alındığında, başta *Klebsiella* olmak üzere Gram-negatif bakteriler ve stafilkoklara karşı bu kombinasyonun etkili olduğunu bildiren yayınlar ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (6,24). Ancak, her merkezde ve değişik zamanlarda bakteri spektrumu ve tedaviye yanıt farklı olabileceğinden, empirik antibiyotik tedavisinde ideal kombinasyon bulunmadığı ve olgu grubunun özelliklerinin sürekli takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (14,25).

## Kaynaklar

- Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974; 33: 568-73.
- Brown AE. Neutropenia, fever and infection. *Am J Med* 1984; 76: 421-8.
- Bodey GP. Antibiotics in patients with neutropenia. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1845-51.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
- Pizzo PA. Fever and infection in the child with cancer. In: Nelson JD, ed. *Current Therapy in Pediatric Infectious Disease*. Saint Louis: CV Mosby, 1986: 218-23.
- Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80: 13-20.
- Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1061-5.
- Langley J, Gold R. Sepsis in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 34-7.
- Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J Pediatr* 1981; 98: 341-54.
- Bodey GP. Infection in cancer patients. A continuing association. *Am J Med* 1986; 81: 11-26.
- Granowetter L, Wells H, Lange BJ. Cefazidime with or without vancomycin vs. cephalotin, carbenicillin and gentamicin as the initial therapy of the febrile neutropenic pediatric cancer patient. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 165-70.
- Lengley J, Gold R. Sepsis in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 34-7.
- Tekeli E, Willke A, Bahk İ, Polat H. Kanserli hastalarda görülen bakteriyel infeksiyon etkenleri. *Ankara Tıp Bül* 1988; 10: 127-34.
- Sungur C, Akova M, Akalın HE, Kansu E, Tekuzman G. Ateşli nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisinde amikasin + seftazidimin etkinliği. *Ankem Derg* 1989; 3: 62-7.
- Gedikoğlu G, Zülfiyar B, Devocioğlu Ö. Febril nötropenik hastalarda mezlosillin - amikasin kombinasyonunun etkinliği. *Tıp Fak Mecm (İstanbul)* 1989; 52: 199-206.
- Devocioğlu C, Haspolat K, Donma MM, Yakut İ. Pediatrik malignansili febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisinde mezlosillin + amikasin ve seftazidim + amikasin etkinliğinin karşılaştırılması. *Ankem Derg* 1991; 5: 38-42.
- Özcan O, Gökçay E, Tanındı Ş, Alpaz F, Lenk MK, Köseoğlu V. Kanserli çocukların granulositopenik ve non-granulositopenik ateşli ataklarının empirik tedavisinde cefotaxime + tobramycin ve ceftazidime + tobramycin kombinasyonlarının karşılaştırılması. *GATA Bül* 1991; 33: 1-10.
- Bolaman AZ, Bilgir O, Ertop Ş, Yoğurucu Y, Yenice N, Müftüoğlu E. Febril nötropenik hastalardaki infeksiyon etkenleri [özet]. *Ankem Derg* 1991; 5: 192.
- Tabak ÖF, Perhanoğlu B, Yücel A, et al. Febril nötropenik hastalıklarda ceftizoksım + amikasin ile piperacillin + amikasin kombine tedavilerinin karşılaştırılması. *Klin Gelişim* 1991; 4: 1013-6.
- Viscoli C, Garaventa A, Boni L, et al. Role of Broviac catheters in infections in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 1988; 7: 556-60.
- Patrick CC. Coagulase-negative staphylococci: pathogens with increasing clinical significance. *J Pediatr* 1990; 116: 497-507.
- Dekker AW, Rozenberg-Arska M, Verhoef J. Infection prophylaxis in acute leukemia: a comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulamethoxazole and colistin. *Ann Intern Med* 1987; 106: 7-12.
- Bow EJ, Rayner E, Louie TJ. Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. The trade-off for reduced gram-negative sepsis. *Am J Med* 1988; 84: 847-53.
- Barson WJ, Brady MT. Management of infections in children with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 801-39.
- Sanalioğlu F, Büyükpamukçu M, Kanra G. Kanserli hastalarda enfeksiyon-III: Nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisine yaklaşım. *Katkı* 1988; 9: 127-36.